



Jc927 U.S. PTO  
10/020241  
12/18/01

## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 100 63 294.7

**Anmeldetag:** 19. Dezember 2000

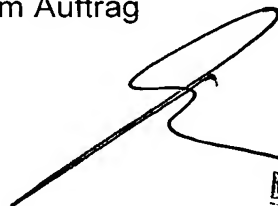
**Anmelder/Inhaber:** Aventis Pharma Deutschland GmbH,  
Frankfurt am Main/DE

**Bezeichnung:** Substituierte Heterocyclo-Norbornylamino-Derivate,  
Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als  
Medikament oder Diagnostikum sowie sie enthaltendes  
Medikament

**IPC:** C 07 D und A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

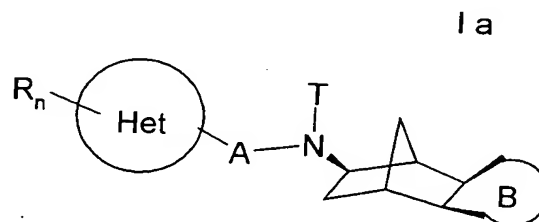
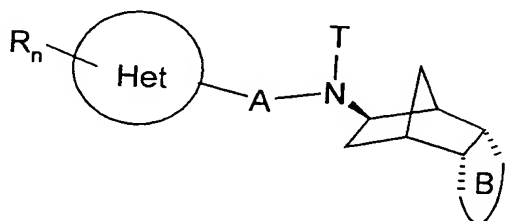
München, den 10. Mai 2001  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

  
Dzierzon

## Beschreibung

- 5 Substituierte Heterocyclo-Norbornylamino-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament oder Diagnostikum sowie sie enthaltendes Medikament

10 Die Erfindung betrifft substituierte Heterocyclo-Norbornylamino-Derivate mit exo-konfiguriertem Stickstoff und endo-anelliertem Fünf- oder Sechsring der Formel I oder mit exo-konfiguriertem Stickstoff und exo-anelliertem Fünf- oder Sechsring der Formel I a,



15 worin bedeuten:

A (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkylen;

T (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkyl oder H;

20 B einen gesättigten oder ungesättigten Kohlenstoff-Fünf- oder Sechsring, der unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkyl;

Het einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu vier gleiche oder verschiedene Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, S, N und Se enthält;

25

- R OH, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, Phenyl, CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkoxy, Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- alkylamino, Amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- alkyl, wobei die Alkylreste unsubstituiert sind oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert sind;
- 5 R<sub>1</sub> H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert ist;
- n 0, 1, 2, 3 oder 4, wobei, wenn n = 2, 3 oder 4 ist, die Substituenten R unabhängig voneinander sind;
- 10 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder Trifluoracetate.

- Bevorzugt sind Verbindungen mit exo-konfiguriertem Stickstoff und endo-anelliertem Kohlenstoff-Fünf- oder Sechsring der Formel I oder mit exo-konfiguriertem Stickstoff und exo-anelliertem Kohlenstoff Fünf- oder Sechsring der Formel I a, worin
- 15 bedeuten:
- A (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- Alkylen;
- T H oder Methyl;
- B einen gesättigten oder ungesättigten Kohlenstoff-Fünf- oder Sechsring;
- Het einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der
- 20 bis zu drei gleiche oder verschiedene Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, S und N enthält.;
- R F, Cl, Br, Iod, Amino, Hydroxymethyl, OH, Phenyl, CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkoxy,
- wobei die Alkylreste unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch
- 25 Fluor substituiert sind;
- R<sub>1</sub> H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, wobei der Alkylrest unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert ist;
- n 0, 1, 2 oder 3, wobei, wenn n = 2 oder 3 ist, die entsprechenden Substituenten R
- 30 unabhängig voneinander sind;
- sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder Trifluoracetate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen mit exo-konfiguriertem Stickstoff und endo-anelliertem Kohlenstoff-Fünf- oder Sechsring der Formel I oder mit exo-konfiguriertem Stickstoff und exo-anelliertem Kohlenstoff-Fünf- oder Sechsring der

5 Formel I a, worin bedeuten:

A (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- Alkylen;

T Wasserstoff;

B einen gesättigten oder ungesättigten Kohlenstoff-Fünf- oder Sechsring;

10 Het einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, S und N enthält ;

---

R F, Cl, Br, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkyl,

wobei die Alkylreste unsubstituiert sind oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert;

15 n 0, 1 oder 2, wobei, wenn n = 2, die entsprechenden Substituenten R unabhängig voneinander sind;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder Trifluoracetate.

20 Ganz besonders bevorzugt sind die folgenden Verbindungen mit exo-konfiguriertem Stickstoff und endo-anelliertem Kohlenstoff-Fünfring der Formel I oder mit exo-konfiguriertem Stickstoff und exo-anelliertem Kohlenstoff-Fünfring der Formel I a :

exo/exo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-ylmethyl-amin,

exo/endo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-ylmethyl-amin,

exo/endo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-pyrazin-2-ylmethyl-amin,

25 exo/endo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-thiophen-2-ylmethyl-amin, exo/endo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-thiophen-3-ylmethyl-amin, exo/endo-

(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-3H-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-yl-methyl-amin,

exo/endo-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-yl-methyl-amin,

30 exo/endo-Furan-3-ylmethyl-(octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-amin,

exo/endo-Furan-2-ylmethyl-(octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-amin, exo/endo-(Decahydro-1,4-methano-naphthalen-2-yl)-pyridin-3-ylmethyl-amin, exo/endo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-(1H-pyrrol-2-ylmethyl)-amin, exo/endo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-pyrimidin-5-ylmethyl-amin

5 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder Trifluoracetate.

Außerordentlich besonders bevorzugt sind die folgenden Verbindungen mit exo-konfiguriertem Stickstoff und endo-anelliertem Kohlenstoff-Fünfring der Formel I oder mit exo-konfiguriertem Stickstoff und exo-anelliertem Kohlenstoff-Fünfring der

10 Formel Ia :

exo/exo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-ylmethyl-amin,

exo/endo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-ylmethyl-amin, exo/endo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-pyrazin-2-ylmethyl-amin,

15 exo/endo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-thiophen-2-ylmethyl-amin, exo/endo-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-3H-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-yl-methyl-amin,

exo/endo-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-yl-methyl-amin,

exo/endo-(Decahydro-1,4-methano-naphthalen-2-yl)-pyridin-3-ylmethyl-amin,

exo/endo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-pyrimidin-5-ylmethyl-amin

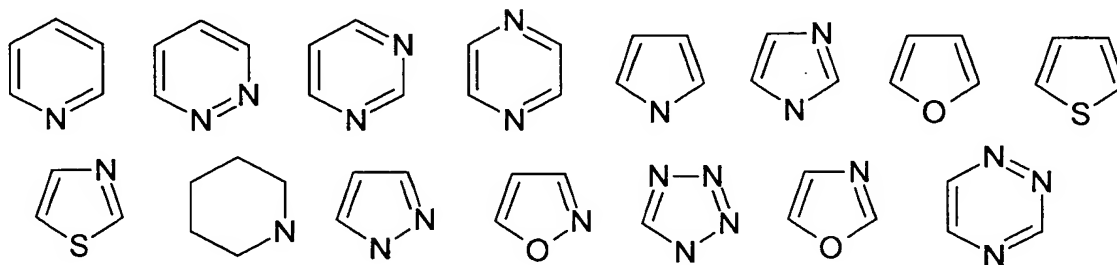
20 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder Trifluoracetate.

Als Säureadditionssalze kommen dabei Salze aller pharmakologisch verträglichen Säuren in Frage, beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride, Lactate, Sulfate, Citrate, Tartrate, Acetate, Phosphate, Methylsulfonate, p-Toluolsulfonate, 25 Adipinate, Fumarate, Gluconate, Glutamate, Glycerolphosphate, Maleinate und Pamoate. Diese Gruppe entspricht auch den physiologisch akzeptablen Anionen.; aber auch Trifluoracetate.

Enthält die Verbindung der Formel I oder I a ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese sowohl S- als auch R-konfiguriert sein. Die Verbindungen können als optische Isomere, Diastereomere, Racemate oder Gemische derselben vorliegen. Allerdings muss der Aminosubstituent exo-ständig und der Ring endo-beziehungsweise exo-anelliert sein.

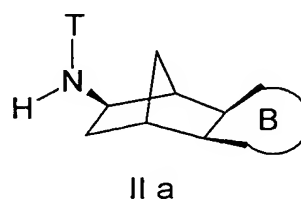
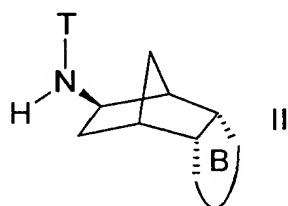
Die genannten Alkyl- oder Alkylen- Reste können sowohl geradkettig als auch verzweigt vorliegen.

10 Als Heterocyclen kommen unter anderem in Frage:

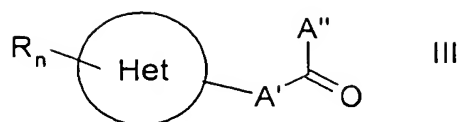


Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I oder I a, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II oder II a



20 mit einer Verbindung der Formel III



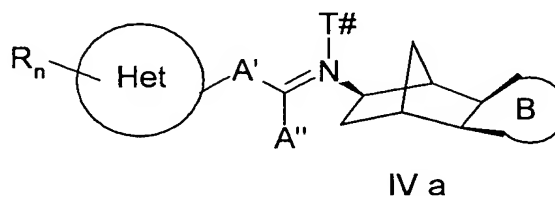
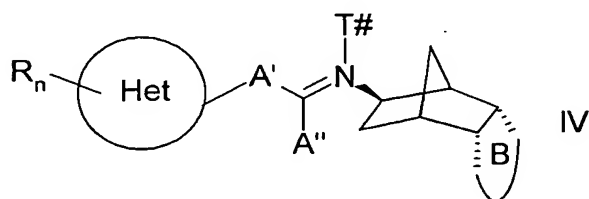
in Gegenwart geeigneter Reduktionsmittel und möglicherweise auch Lewis-Säuren direkt zu Verbindungen der Formel I oder I a umsetzt,

- 5 worin T, B, Het und  $R_n$  die oben angegebene Bedeutung besitzen, während unabhängig voneinander  $A'$  einer Bindung oder  $(C_1-C_3)$ - Alkyl und  $A''$  H oder  $(C_1-C_3)$ - Alkyl entspricht und  $A'$  und  $A''$  zusammen mit dem Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe so viele Kohlenstoffatome repräsentieren wie das oben beschriebene A;

10

oder

b) das aus Verbindungen der Formeln II oder II a und III gebildete Intermediat der Formel IV oder IV a,



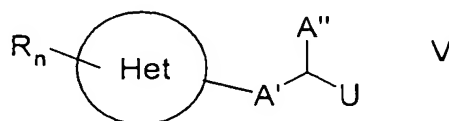
15 worin  $T^\#$  einem freien Elektronenpaar oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl entspricht und bei letzterer Bedeutung ein Onium-Stickstoff gebildet wird, dem ein Gegenion wie beispielsweise Chlorid oder Tosylat zugeordnet ist,

15

isoliert und dann mit geeigneten Reduktionsmitteln in die Verbindungen der Formel I oder I a überführt,

oder

- 20 c) eine Verbindung der Formel II oder II a mit einem Alkylierungsmittel der Formel V,

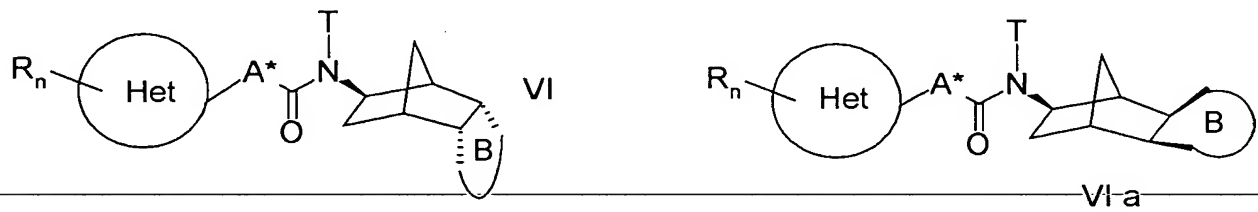


in der U für eine nukleophil substituierbare Gruppe steht - wie Halogen, Alkyl- oder Arylsulfonat - und die anderen Reste wie oben beschrieben definiert sind, aber hier dem Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe das Kohlenstoffatom, an das U gebunden ist, entspricht,

5 umgesetzt

oder

d) Carbonsäureamide der Formel VI oder VI a,



10 worin A\* einer Bindung oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl entspricht und die anderen Reste, wie oben beschrieben, definiert sind,

zu den entsprechenden Aminen reduziert;

oder

e) Verbindungen der Formel I oder I a, in denen T Wasserstoff entspricht, mit

15 Alkylierungsmitteln der Formel VII,



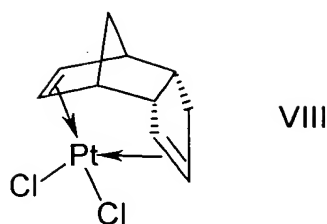
worin T\* (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkyl bedeutet und U oben beschriebene Bedeutung besitzt,

20 alkyliert, so dass aus dieser Umsetzung tertiäre Amine hervorgehen;

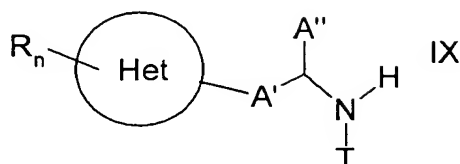
oder



f) einen Dicyclopentadienylplatin-Komplex der Formel VIII





mit Aminen vom Typ der Formel IX



-  worin T, R<sub>n</sub> und Het die oben angegebene Bedeutung besitzen, während unabhängig voneinander A' einer Bindung oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl und A'' H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl entspricht und A' und A'' zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches das Stickstoffatom gebunden ist, so viele Kohlenstoffatome repräsentieren wie das oben beschriebene A,
- 10 umsetzt und anschließend das gebildete Zwischenprodukt zu Verbindungen der Formel I reduziert (J. K. Stille, D. B. Fox JACS 1970 (92), 1274),
- die man gegebenenfalls in das pharmazeutisch verträgliche Salz oder Trifluoracetat überführt.
-  Es ist schon vorgeschlagen worden, dass Phenylalkyl-substituierte Norbornylamino-Derivate effektive Inhibitoren des Natrium-Protonen Austauschers, Subtyp 3 (NHE3) sind. Dabei zeigte sich, dass von mehreren Stereoisomeren die Verbindungen mit exo/endo-konfiguriertem Octahydro-4,7-methano-inden-5ylamin-Baustein, in dem der Stickstoff exo-ständig und der Fünfring endo-anelliert ist, sich als besonders aktive NHE3-Inhibitoren erwiesen. Substanzen mit exo/exo-konfiguriertem
- 20 Octahydro-4,7-methano-inden-5ylamin-Baustein zeigten ebenfalls noch deutlich NHE3-inhibierende Wirkung, während die entsprechenden endo/endo- und endo/exo-Derivate am NHE3 deutlich wirkschwächer waren (Deutsche Patentanmeldung 199 60 204.2 - HMR 99/L 073).

Überraschend wurde nun gefunden, dass der aromatische Teil des Phenylalkyl-Substituenten durch hetero-aromatische Ringe unter Erhalt der NHE3-inhibierenden Wirkung substituiert werden kann.

- 5 Gegenüber den seit längerem bekannten Inhibitoren des Natrium-Protonen-Austauschers, Subtyp 3 nach EP-OS 825 178 (HOE 96/F226), die relativ polare Strukturen repräsentieren und dem Acylguanidintyp entsprechen (J.-R. Schwark et al. Eur. J. Physiol (1998) 436:797), handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Verbindungen wie bei den vorgeschlagenen Verbindungen vom Phenylalkyl-norbornylamin-Typ (DE 199 60 204.2 - HMR 99 / L 073) um überraschend lipophile Substanzen, die nicht vom Acylguanidintyp sind. Es handelt sich unseren

- 
- 10 Recherchen zufolge nach den soeben genannten Acylguanidinen, dem Squalamin (M. Donowitz et al. Am. J. Physiol. 276 (Cell Physiol. 45): C136 - C144), das allerdings nicht unmittelbar, sondern erst nach etwa einer Stunde seine maximale
- 15 Wirkstärke erreicht, und den obigen Phenylalkyl-norbornylamino-Derivaten erst um die vierte Stoffklasse von NHE3-Inhibitoren, die bislang bekannt wurde. Gegenüber den obigen Acylguanidinen zeichnen sie sich durch überlegene Membrangängigkeit aus. Gegenüber dem Squalamin durch rascheren Wirkeintritt.

- 20 Der NHE3 wird im Körper verschiedener Spezies bevorzugt in der Galle, dem Darm und in der Niere gefunden (Larry Fliegel et al, Biochem. Cell. Biol. 76: 735 - 741, 1998), ließ sich aber auch im Gehirn nachweisen (E. Ma et al. Neuroscience 79: 591 - 603).

- 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder I a eignen sich zur Verwendung als Antihypertensiva für die Behandlung der primären und sekundären Hypertonie.

- Außerdem können die Verbindungen alleine oder in Verbindung mit NHE-Inhibitoren
- 30 anderer Subtypspezifität akut oder chronisch sauerstoffmangelversorgte Organe durch Verringerung oder Verhinderung ischämisch induzierter Schäden schützen.

Sie eignen sich somit als Arzneimittel z.B. für operative Eingriffe (z.B. bei Organ-Transplantationen von Niere und Leber, wobei die Verbindungen sowohl für den Schutz der Organe im Spender vor und während der Entnahme, zum Schutz entnommener Organe beispielsweise bei Behandlung mit oder deren Lagerung in physiologischen Badflüssigkeiten, wie auch bei der Überführung in den Empfängerorganismus verwendet werden können) oder akutes und chronisches Nierenversagen. Besonders vorteilhaft lassen sich ischämisch induzierte Schäden am Darm vermeiden.

- 10 Entsprechend ihrer protektiven Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden sind die Verbindungen potenziell auch als Arzneimittel zur Behandlung von Ischämien des Nervensystems, insbesondere des ZNS, geeignet, wobei sie z. B. zur Behandlung des Schlaganfalls oder des Hirnödems geeignet sind. Darüber hinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder I a ebenfalls zur Behandlung von Formen des Schocks, wie beispielsweise des allergischen, 15 cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

- Weiterhin induzieren die Verbindungen eine Verbesserung des Atemantriebes und werden deshalb zur Behandlung von Atmungszuständen bei folgenden klinischen Zuständen und Krankheiten herangezogen: Gestörter zentraler Atemantrieb (z. B. 20 zentrale Schlafapnoen, plötzlicher Kindstod, postoperative Hypoxie), muskulärbedingte Atemstörungen, Atemstörungen nach Langzeitbeatmung, Atemstörungen bei Adaptation im Hochgebirge, obstruktive und gemischte Form der Schlafapnoen, 25 akute und chronische Lungenkrankheiten mit Hypoxie und Hyperkapnie.

25

Zusätzlich erhöhen die Verbindungen den Muskeltonus der oberen Atemwege, so dass das Schnarchen unterdrückt wird.

- Eine Kombination eines NHE-Inhibitors mit einem Carboanhydrase-Hemmer (z. B. 30 Acetazolamid), wobei letzterer eine metabolische Azidose herbeiführt und dadurch

bereits die Atmungstätigkeit steigert, erweist sich als vorteilhaft durch verstärkte Wirkung und verminderten Wirkstoffeinsatz.

5 Es hat sich gezeigt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen eine milde abführende Wirkung besitzen und demzufolge vorteilhaft als Abführmittel oder bei drohender Darmverstopfung verwendet werden können, wobei die Verhinderung der mit Verstopfungen im Darmbereich einhergehenden ischämischen Schäden besonders vorteilhaft ist.

10 Weiterhin ermöglicht der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder I a der Gallenstein-Bildung vorzubeugen.

---

Zusätzlich zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder I a eine Wirkung gegen Ektoparasiten.

15

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder I a eine inhibierende Wirkung auf die Proliferationen von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten-Zellproliferation und der Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen ausüben. Deshalb kommen die Verbindungen der Formel I oder I a als wertvolle  
 20 Therapeutika für Krankheiten in Frage, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, und können deshalb als Antiatherosklerotika, Mittel gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen wie Lungenfibrose, Leberfibrose oder Nierenfibrose, endotheliale Dysfunktion, Organhypertrophien und -hyperplasien, insbesondere bei  
 25 Prostatahyperplasie bzw. Prostatahypertrophie verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wirkungsvolle Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters der bei zahlreichen Erkrankungen (essentielle Hypertonie, Atherosklerose, Diabetes usw.) auch in solchen Zellen erhöht ist, die  
 30 Messungen leicht zugänglich sind, wie beispielsweise in Erythrocyten, Thrombocyten oder Leukozyten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich

deshalb als hervorragende und einfache wissenschaftliche Werkzeuge, beispielsweise in ihrer Verwendung als Diagnostika zur Bestimmung und Unterscheidung bestimmter Formen der Hypertonie, aber auch der Atherosklerose, des Diabetes, proliferativer Erkrankungen usw. Darüber hinaus sind die

- 5 Verbindungen der Formel I oder I a für die präventive Therapie zur Verhinderung der Genese des Bluthochdrucks, beispielweise der essentiellen Hypertonie, geeignet.

Es wurde außerdem gefunden, dass NHE-Inhibitoren eine günstige Beeinflussung der Serumlipoproteine zeigen. Es ist allgemein anerkannt, dass für die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen, insbesondere der koronaren Herzkrankheit, zu hohe Blutfettwerte, sogenannte Hyperlipoproteinämien, einen

10

wesentlichen Risikofaktor darstellen. Für die Prophylaxe und die Regression von atherosklerotischen Veränderungen kommt daher der Senkung erhöhter Serum-Lipoproteine eine außerordentliche Bedeutung zu. Die erfindungsgemäßen

15

Verbindungen können daher zur Prophylaxe und zur Regression von atherosklerotischen Veränderungen herangezogen werden, indem sie einen kausalen Risikofaktor ausschalten. Mit diesem Schutz der Gefäße gegen das Syndrom der endothelialen Dysfunktion sind Verbindungen der Formel I oder I a wertvolle Arzneimittel zur Prävention und zur Behandlung koronarer Gefäßspasmen, der Atherogenese und der Atherosklerose, der linksventrikulären Hypertrophie und der dilatierten Kardiomyopathie, und thrombotischer Erkrankungen.


20




Die genannten Verbindungen finden deshalb vorteilhaft Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Schlafapnoen und muskulär bedingter Atemstörungen; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung des Schnarchens, zur Herstellung eines Medikaments zur Blutdrucksenkung, zur Herstellung eines Medikaments mit abführender Wirkung zur Prävention und Behandlung intestinaler Verstopfungen; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Erkrankungen, die durch Ischämie und Reperfusion von zentralen und peripheren Organen ausgelöst werden, wie das akute Nierenversagen, der Schlaganfall, endogene Schockzustände, Darmerkrankungen etc.; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von

25

30

- Hypercholesterinämie; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention der Atherogenese und der Atherosklerose; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Krankheiten, die durch erhöhte Cholesterinspiegel ausgelöst werden; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und
- 5 Behandlung von Krankheiten, die durch endotheliale Dysfunktion ausgelöst werden; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Befalls durch Ektoparasiten; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der genannten Leiden in Kombinationen mit blutdrucksenkenden Stoffen, bevorzugt mit Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorantagonisten. Eine
- 10 Kombination eines NHE-Inhibitors der Formel I oder I a mit einem blutfettspiegelsenkenden Wirkstoff, bevorzugt mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (z. B. Lovastatin oder Pravastatin), wobei letzterer eine
- 
-  hypolipidämische Wirkung herbeiführt und dadurch die hypolipidämischen Eigenschaften des NHE-Inhibitors der Formel I oder I a steigert, erweist sich als
- 15 günstige Kombination mit verstärkter Wirkung und vermindertem Wirkstoffeinsatz.

- Beansprucht wird die Gabe von Natrium-Protonen-Austausch-Hemmern der Formel I oder I a als neuartige Arzneimittel zur Senkung erhöhter Blutfettspiegel, sowie die Kombination von Natrium-Protonen-Austausch-Hemmern mit blutdrucksenkenden
- 20 und/oder hypolipidämisch wirkenden Arzneimitteln.

-  Arzneimittel, die eine Verbindung I oder I a enthalten, können dabei oral, parenteral, intravenös, rektal oder durch Inhalation appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation von dem jeweiligen Erscheinungsbild der Erkrankung abhängig ist. Die
- 25 Verbindungen I oder I a können dabei allein oder zusammen mit galenischen Hilfsstoffen zur Anwendung kommen, und zwar sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin.

- Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist
- 30 dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositorien-Grundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel,

Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.

5 Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Stechkapseln, wässrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, 10 insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

15 Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z. B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch 20 Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.



25 Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffes der Formel I oder I a in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel.

30 Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine

solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gew.-%.

- Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I oder I a und die Häufigkeit der Verabreichung hängen von der Wirkstärke und Wirkdauer der verwendeten Verbindungen ab; außerdem auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Säugers.
- 5
- 10 Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I oder I a bei einem etwa 75 kg schweren Patienten mindestens 0,001 mg/kg, vorzugsweise 1 - 10 mg/kg, bis höchstens 100 mg/kg Körpergewicht. Bei akuten Ausbrüchen der Krankheiten können auch noch höhere und vor allem häufigere Dosierungen notwendig sein, z. B. bis zu 4 Einzeldosen pro Tag. Insbesondere bei i. v.
- 15 Anwendung, etwa bei einem Infarktpatienten auf der Intensivstation können bis zu 200 mg pro Tag notwendig werden.

Experimenteller Teil:

Verwendete Abkürzungen:

20



CI	chemische Ionisation
DIP	Diisopropylether
EE	Ethylacetat
ES	Elektrospray
FAB	Fast-Atom Bombardment
h	Stunden
HCl	Salzsäure
HPLC-RT	HPLC-Retentionszeit

kp	Siedepunkt
MgSO <sub>4</sub>	Magnesiumsulfat
mp	Schmelzpunkt
MS	Massenspektrum
NaOH	Natriumhydroxid-Lösung
RP	Reversed Phase
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoressigsäure



Beispiele:

Wenn nicht anders beschrieben, handelt es sich bei den hier angeführten Beispielen  
5 um Racemate.

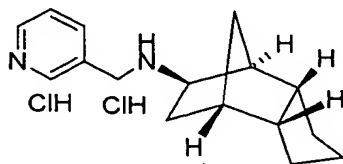
Die zur Charakterisierung herangezogenen HPLC- bzw. LCMS-Bedingungen waren wie folgt:

- 10 HPLC- und HPLC-MSD-Systeme von Agilent Technologies aus der Serie 1100 mit DAD-Detektor, Merck Purospher-Säule (3 $\mu$ , 2x55mm), Säulentemperatur: 30°C, Wellenlänge: 220 nm, Fluß: 0,5 ml/min, Gradient: von 95% Wasser (0,05% TFA) / 5% Acetonitril in 4 min auf 5% Wasser (0,05% TFA) / 95% Acetonitril, dann 1,5 min bei 5% Wasser (0,05% TFA) / 95% Acetonitril halten.

Die mit \* gekennzeichneten Werte wurden unter folgenden Bedingungen ermittelt:

- 15 HPLC-MSD-System von Agilent Technologies aus der Serie 1100 mit DAD-Detektor, Nucleosil-Säule (C-18, 5 $\mu$ , 4x125 mm), Säulentemperatur: 40°C, Wellenlänge: 220 nm, Fluß: 0,65 ml/min, Gradient: 95% Wasser [Wasser/Acetonitril 9:1 mit 0,1% TFA] / 5% Acetonitril [Wasser / Acetonitril 1:9 mit 0,1% TFA] für 2 min, dann in 10 min auf 5% Wasser / 95% Acetonitril, dann 5 min bei 5% Wasser / 95% Acetonitril halten.
- 20 Zur Charakterisierung der Endverbindungen sind die HPLC-Retentionszeit sowie das Ergebnis der separat durchgeführten massenspektroskopischen Untersuchung angegeben.

- 25 Beispiel 1: exo/endo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-ylmethyl-amin-



Hydrochlorid

exo/endo-3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-4,7-methano-inden-5-ylamin und exo/endo-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-3H-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-ylmethylamin

- 5 10 g exo-5-Isothiocyanat-5,6-dihydroendodicyclopentadien (Maybridge international) wurden in 61 ml Ameisensäure gelöst und 45 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde ein schwarzer Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt, und in der Hitze wurden langsam 10 g Natriumhydroxid zugegeben. Danach wurde auf Raumtemperatur
- 10 abgekühlt, dreimal mit Toluol extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das  $\text{MgSO}_4$  abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde destilliert und ergab 3,38 g eines klaren Öls.

HPLC-RT=3,15 min; MS (CI<sup>+</sup>): 150 (M+H)<sup>+</sup>

15

b) (exo/endo)-Octahydro-4,7-methano-inden-5-ylamin

- 3,3 g des Doppelbindungsisomerengemisches aus 1a) wurden in 30 ml Methanol gelöst, 0,5 g Palladium auf Kohle (10%) als Katalysator dazugegeben und unter
- 20 Wasserstoffatmosphäre 4 h hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, mit Methanol gewaschen und das Filtrat eingeeengt. Nach Trocknen unter Hochvakuum wurden 3 g Produkt als klares Öl erhalten.

HPLC-RT=3,33 min; MS (ES<sup>+</sup>): 152 (M+H)<sup>+</sup>

25

c) exo/endo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-ylmethylamin-Hydrochlorid

- Eine Lösung aus 3 g des exo/endo-konfigurierten Octahydro-4,7-methano-inden-5-ylamins aus 1 b) und 2,15 g Pyridin-3-carbaldehyd in 200 ml Toluol wurden nach
- 30 Zugabe einer katalytischen Menge an p-Toluolsulfonsäure 5 Stunden am

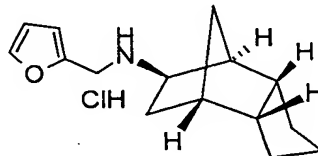
Wasserabscheider zum Sieden erhitzt, und nach dem Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Man löste den Rückstand in 150 ml Methanol und gab sodann unter Rühren 0,91 g Natriumborant in kleinen Portionen zu der eisgekühlten Lösung. Man rührte mehrere Stunden bei

- 5 Raumtemperatur und stellte sodann mit überschüssiger methanolischer HCl stark sauer. Nach Einengen am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in Wasser gelöst und mit Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt. Anschließend wurde dreimal mit EE extrahiert, die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und mit etherischer HCl auf pH 1 - 2 gestellt. Das Lösungsmittel  
10 wurde dann von ausgefallenen Produkt abdekantiert und der Rückstand in Ethanol in der Wärme gelöst. Nach Erkalten wurde mit Ether das Produkt ausgefällt. Es wurden 2,85 g heller Kristalle erhalten.

HPLC-RT=3,15, MS (ES<sup>+</sup>) : 243,2 (M+H)<sup>+</sup>

15

Beispiel 2: exo/endo-Furan-2-ylmethyl-(octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-amin-



Hydrochlorid

20

200 mg des exo/endo-konfigurierten Octahydro-4,7-methano-inden-5-ylamins aus 1 b), 127 mg 2-Furaldehyd sowie 101 mg p-Toluolsulfonsäure wurden in 20 ml Toluol (wasserfrei) gelöst und 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Man löste den Rückstand in 15 ml Methanol und gab sodann 0,06 g Natriumborant in kleinen Portionen unter Rühren zu der eisgekühlten Lösung. Man rührte mehrere Stunden bei Raumtemperatur und stellte sodann mit überschüssiger methanolischer HCl  
25 sauer. Nach Einengen am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in 2 N NaOH aufgenommen und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit methanolischer HCl angesäuert und eingengt. Der ölige Rückstand wurde mittels präparativer HPLC an RP-18 mit Acetonitril/Wasser (0,05% TFA) gereinigt. Die sauberen Fraktionen wurden vereinigt, das Acetonitril am

Rotationsverdampfer entfernt, mit Kaliumcarbonat auf pH 11 gestellt, mit EE extrahiert, die vereinigten EE-Phasen mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und nach Abfiltrieren des  $\text{MgSO}_4$  eingengt. Der Rückstand wurde mit 2 N Salzsäure aufgenommen und gefriergetrocknet. Es wurden 119 mg des Hydrochlorids als weißer Feststoff erhalten.

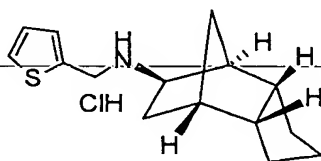
HPLC-RT=3,60 min; MS (ES<sup>+</sup>): 232,2 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 3: exo/endo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-thiophen-2-ylmethyl-amin-



10

Hydrochlorid



200 mg des exo/endo-konfigurierten Octahydro-4,7-methano-inden-5-ylamins aus 1b), 148 mg Thiophen-2-aldehyd sowie 101 mg p-Toluolsulfonsäure wurden in 20 ml Toluol (wasserfrei) gelöst und 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abdestilliert.

15

Man löste den Rückstand in 15 ml Methanol und gab sodann unter Rühren 0,06 g Natriumborant in kleinen Portionen zu der eisgekühlten Lösung. Man rührte mehrere Stunden bei Raumtemperatur und stellte sodann mit überschüssiger methanolischer HCl sauer. Nach Einengen am Rotationsverdampfer wurde der



20

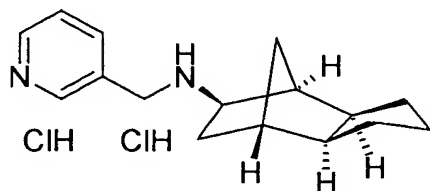
Rückstand in 2 N NaOH aufgenommen und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit methanolischer HCl angesäuert und eingengt. Der ölige Rückstand wurde mittels präparativer HPLC an RP-18 mit Acetonitril/Wasser (0,05% TFA) gereinigt. Die sauberen Fraktionen wurden vereinigt, das Acetonitril am Rotationsverdampfer entfernt, mit Kaliumcarbonat auf pH 11 gestellt, mit EE extrahiert, die vereinigten EE-Phasen mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und nach Abfiltrieren des  $\text{MgSO}_4$  eingengt. Der Rückstand wurde mit 2 N Salzsäure aufgenommen und gefriergetrocknet. Es wurden 61 mg des Hydrochlorids als weißer Feststoff erhalten.

25

HPLC-RT=3,84 min; MS (CI<sup>+</sup>): 248,3 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 4: exo/exo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-ylmethyl-amin-Hydrochlorid

5



a) Octahydro-4,7-methano-inden-5-ol

25 g Tricyclo[5.2.1.0 (2,6)]decan-8-on (Aldrich) wurden in 100 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur unter leichter Kühlung und Rühren portionsweise innerhalb von 2 h mit 6,3 g festem Natriumborhydrid versetzt. Anschließend wurde 2 h nachgerührt und über Nacht stengelassen. Unter Kühlung wurden dann ca. 40 ml 2 N HCl zugetropft, gefolgt von 20 ml Wasser. Das Gemisch wurde eingeeengt, der Rückstand mit Essigester versetzt und die Essigesterphase einmal mit Wasser und einmal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wurde die Essigesterphase filtriert und eingeeengt. Es blieben 26 g Öl zurück, das durch Vakuumdestillation gereinigt wurde. Es wurden 20,7 g einer öligen Flüssigkeit erhalten (kp<sub>0,5</sub> 76°C).

HPLC-RT=4,55 min; MS (CI<sup>+</sup>): 134,8 (M-OH)<sup>+</sup>

20

b) 2-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-isoindol-1,3-dion

Zu einer Lösung aus 1,66 g Octahydro-4,7-methano-inden-5-ol aus 4 a), 1,47 g Phthalimid und 2,62 g Triphenylphosphin in 15 ml THF wurden unter Rühren 1,7 g Diethyl-azodicarboxylat verdünnt mit 5 ml THF gegeben. Nach Stehen über Nacht wurde das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand mit Ether verrührt, der

25

Niederschlag abgesaugt und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel/Toluol gereinigt. Es wurden 1,36 g eines gelben Öls erhalten.

HPLC-RT=5,82 min; MS (CI<sup>+</sup>): 282,2 (M+H)<sup>+</sup>

5 c) *exo/exo*- Octahydro-4,7-methano-inden-5-ylamin

Zu einer Lösung aus 1,12 g 2-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-isoindol-1,3-dion aus 4 b) und 15 ml Ethanol wurden 0,4 g Hydrazinhydrat getropft und 2 h bei 65 °C gerührt. Anschließend wurde mit konz. HCl auf pH 1 - 2 gestellt, mit 10 ml Ethanol

10 versetzt, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC an RP-18 mit Acetonitril/Wasser (0,05%

Trifluoressigsäure) gereinigt. Nach Gefriertrocknung wurden 567 mg Produkt als Trifluoracetat erhalten. Behandlung mit Natronlauge und Essigester lieferte 322 mg des freien Amins.

15 HPLC-RT=3,47 min; MS (CI<sup>+</sup>): 152,0 (M+H)<sup>+</sup>

d) *exo/exo*-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-ylmethyl-amin-Hydrochlorid

Eine Lösung aus 332 mg des *exo/exo*-konfigurierten Octahydro-4,7-methano-inden-5-ylamins aus 4 c) und 215 mg Pyridin-3-carbaldehyd in 20 ml Toluol wurden nach Zugabe einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt, und nach dem Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Man löste den Rückstand in 15 ml Methanol und gab

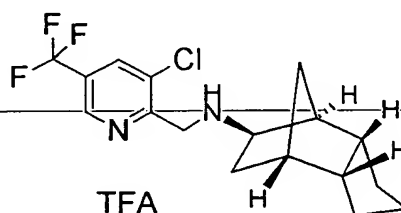
sodann unter Rühren 91 mg Natriumborant in kleinen Portionen zu der gekühlten Lösung. Man rührte mehrere Stunden bei Raumtemperatur und stellte dann mit überschüssiger methanolischer HCl stark sauer. Nach Einengen am

Rotationsverdampfer wurde der Rückstand mit 2 N Natriumhydroxid-Lösung aufgenommen. Nach dreimaligem Extrahieren mit EE wurden die vereinigten Extrakte eingengt, und der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC an RP-18 mit Acetonitril/Wasser (0,05% TFA) gereinigt. Die Produkt-enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, gefriergetrocknet und erneut per HPLC gereinigt. Die sauberen

Fraktionen wurden vereinigt, das Acetonitril am Rotationsverdampfer entfernt, mit Kaliumcarbonat auf pH 11 gestellt, mit EE extrahiert, die vereinigten EE-Phasen mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und nach Abfiltrieren des  $\text{MgSO}_4$  eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 2 N Salzsäure aufgenommen und gefriergetrocknet. Es wurden 35 mg des Hydrochlorids als weißer Feststoff erhalten.

HPLC-RT=3,25 min, MS (ES<sup>+</sup>): 243,1 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 5: exo/endo-(3-Chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-ylmethyl)-(octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-amin-Trifluoressigsäuresalz



0,5 mmol exo/endo-Octahydro-4,7-methano-inden-5-ylamin aus 1 b), 0,5 mmol 3-Chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-carbaldehyd, 140  $\mu\text{l}$  Triethylamin und 10 ml Dichlormethan wurden vorgelegt, 250  $\mu\text{l}$  einer 1-molaren Lösung von

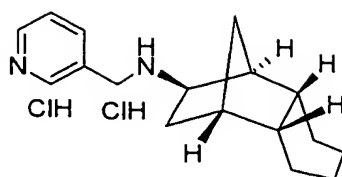
Titantetrachlorid in Toluol zugetropft und 24 h bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurden 1,5 ml einer 1-molaren Lösung von Natriumcyanoborhydrid in THF langsam zugegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 15 ml 2 N NaOH versetzt und 15 min gerührt. Es wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Zum Filtrat wurden 30 ml EE gegeben, geschüttelt und dann die

organische Phase abgetrennt. Nach Trocknen wurde eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18, Gradient Acetonitril/Wasser 30% -> 90%, mit 0.1% TFA in beiden Komponenten). Nach Gefrier Trocknung wurden 4,7 mg als weißer Feststoff erhalten.

HPLC-RT= 11,23 min\*, MS (ES<sup>+</sup>): 345,2 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 6: exo/endo-(Decahydro-1,4-methano-naphthalen-2-yl)-pyridin-3-ylmethylamin-Hydrochlorid



a) Bis-(3-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-2-yl)-diazene N,N'-dioxide

Zu einer Lösung von 3,56 g Benzonorbornadien [L.Friedman and F.M.Logullo, J. Org. Chem. 34: 3089-3092, (1969)] in 6 ml Eisessig und 6 ml Ethanol gab man 3,34 g iso-Amylnitrit und tropfte sodann 8,5 ml einer 15%igen Lösung von Chlorwasserstoffgas in Ethanol zu. Die entstehende Suspension wurde weitere 2 ½ Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 20 mg Diisopropylether versetzt. Nach weiterer Rührung über 30 Minuten filtrierte man den Feststoff ab.

Heller kristalliner Feststoff; mp. 187 - 188°C

10 MS (FAB): 415,1 (M+H)<sup>+</sup>

b) (exo)-1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-2-ylamin

3 g Bis-(3-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-2-yl)-diazene N,N'-dioxide wurden in 150 ml Methanol suspendiert und mit Raney-Nickel Katalysator im Autoklaven mit Wasserstoff bei 100 bar und 100°C 20 Stunden hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators verdampfte man das Lösungsmittel, versetzte den Rückstand mit Wasser, stellte mit NaOH stark alkalisch und extrahierte mehrfach mit Methyl-tert.butylether. Nach Trocknung der organischen Phasen erhielt man das gewünschte Amin als hellgelbe Flüssigkeit.

20 MS (ES<sup>+</sup>): 160,0 (M+H)<sup>+</sup>

c) exo/endo-Decahydro-1,4-methano-naphthalen-2-ylamin

Eine Lösung von 1 g exo/endo-1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-2-ylamin in 10 ml Methanol und 30 ml 2 N Salzsäure wurde mit 0,4 g RuO<sub>2</sub> mit Wasserstoff bei 100 bar und 90°C 10 Stunden im Autoklaven hydriert. Nach Abtrennen des Katalysators wurde auf die Hälfte eingedampft, die so erhaltene wässrige Lösung mit 10 N NaOH stark alkalisch gestellt und mehrfach mit Methyl-tert.butylether extrahiert.



Nach dem Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels erhielt man exo/endo-Decahydro-1,4-methano-naphthalen-2-ylamin als farbloses Öl, das vorzugsweise unter Argon gelagert wurde.

MS (CI+): 166,2 (M+H)<sup>+</sup>

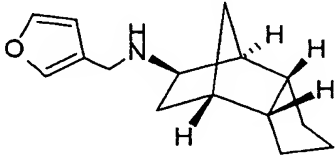
5

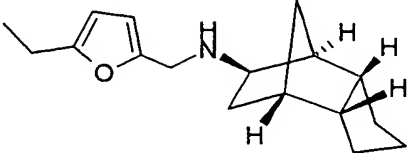
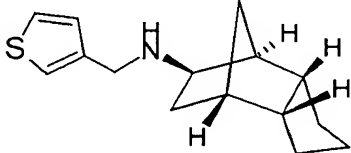
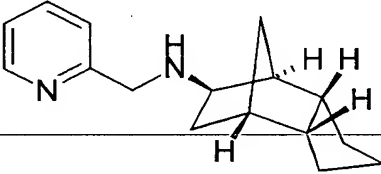
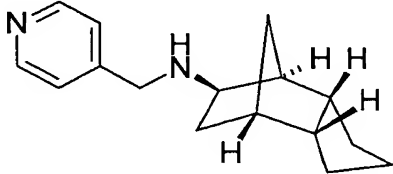
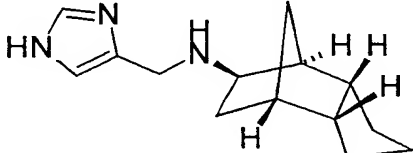
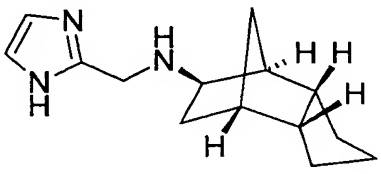
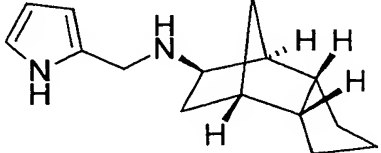
d) exo/endo-(Decahydro-1,4-methano-naphthalen-2-yl)-pyridin-3-ylmethyl-amin-Hydrochlorid

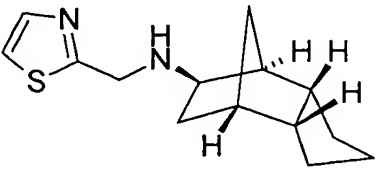
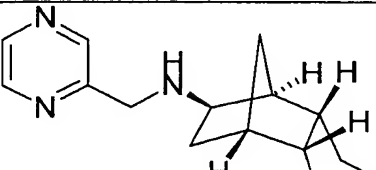
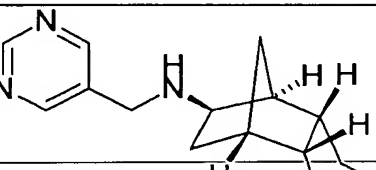
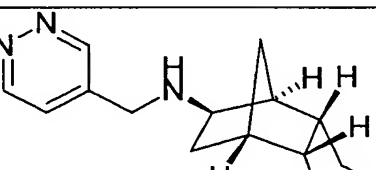
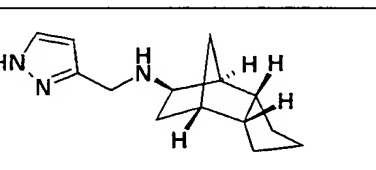
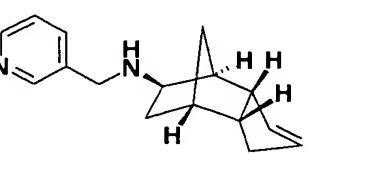
Eine Lösung aus 0,71 g Pyridin-3-aldehyd und 1,1 g exo/endo-Decahydro-1,4-methano-naphthalen-2-ylamin in 40 ml Toluol wurde nach Zugabe einer kleinen katalytischen Menge an p-Toluolsulfonsäure (3-5 mg) 4 Stunden unter Rückfluss gekocht und sodann das Lösungsmittel abdestilliert. Nach Auflösen des öligen

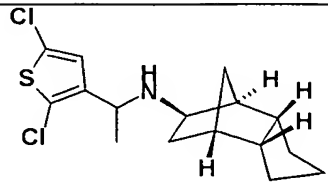
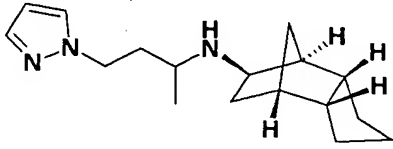
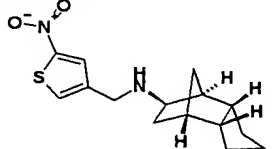
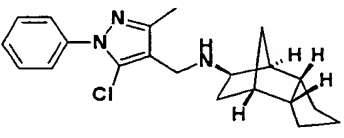
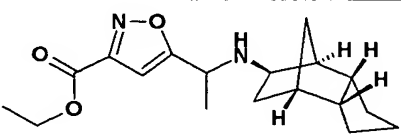
Rückstands in ca. 30 ml wasserfreiem Methanol versetzte man unter Kühlung und Rührung portionsweise mit 0,335g Natriumborhydrid, ließ weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren und über Nacht stehen. Dann stellte man mit einer Lösung von HCl in Methanol sauer, filtrierte den Niederschlag ab und verdampfte das Lösungsmittel. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert, mp. 283-285°C. HPLC-RT=3,38 min, MS (CI+): 257,4 (M+H)<sup>+</sup>

20 Die nachfolgend beschriebenen Verbindungen wurden aus literaturbekannten Carbonylderivaten und den entsprechenden Aminen analog des angegebenen Beispiels dargestellt:

Beispiel		Salz	Analog Beispiel	MS	HPLC-RT [min]
7		HCl	3	ES+ 232,2 (M+H) <sup>+</sup>	3,73

8		HCl	3	ES+ 260,2 (M+H)+	4,00
9		HCl	3	Cl+ 248,0 (M+H)+	3,88
10		HCl	3	ES+ 243,1 (M+H)+	3,63
11		HCl	3	Cl+ 243,0 (M+H)+	3,14
12		HCl	3	Cl+ 232,2 (M+H)+	3,05
13		HCl	3	Cl+ 232,1 (M+H)+	3,05
14		HCl	3	ES+ 231,2 (M+H)+	3,76

15		HCl	3	ES+ 249,1 (M+H)+	3,47
16		HCl	3	Cl+ 244,1 (M+H)+	3,39
17		HCl	3	ES+ 244,1 (M+H)+	3,33
18		HCl	3	ES+ 244,2 (M+H)+	3,43
19		HCl	3	Cl+ 232,1 (M+H)+	3,42
20	Gemisch 	HCl	3	Cl+ 241,2 (M+H)+	3,07

21		TFA	5	ES+ 330,1 (M+H)+	11,78*
22		TFA	5	ES+ 274,2 (M+H)+	9,75*
23		TFA	5	ES+ 293,1 (M+H)+	10,03*
24		TFA	5	ES+ 356,3 (M+H)+	11,18*
25		TFA	5	ES+ 319,3 (M+H)+	9,99*

#### Pharmakologische Daten:

#### Beschreibung des Caco 2-Modells

5

Die Caco-2-Zelllinie wurde bei American Type Culture Collection (ATCC) erworben und in Dulbecco's Modified Eagle Medium (hoher Glucoseanteil), ergänzt mit nichtessenziellen Aminosäuren, L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin und 10 %igem fötalen Kälberserum, in einem Inkubator unter einer 10%igen CO<sub>2</sub>-Atmosphäre bei 95%iger relativer Luftfeuchtigkeit und 37°C gehalten. Die Zellen wurden in Zellkulturkolben (175 cm<sup>2</sup>) gezogen.

10

Für die Transport-Untersuchungen wurden die Caco-2-Zellen auf Polycarbonat Zellkultureinlagen (Costar Transwells®, Porengröße: 3 µm, Fläche: 4,71 cm<sup>2</sup>) mit einer Zelldichte von  $6,5 \times 10^4$  Zellen/cm<sup>2</sup> ausgesät und in Sechs-Well-Kulturplatten mit Mediumwechsel nach vier und acht Tagen und dann jeden zweiten Tag inkubiert.

5 Für die Experimente wurden 21 bis 25 Tage alte Monoschichten verwandt.

In jeder Testreihe wurde eine 21 Tage alte Monoschicht mit <sup>3</sup>H-Dextran als Permeabilitätsmarker auf ihre Eigenschaften getestet. Der Wert der Transferrate (kumulativ) musste nach 120 min im Bereich von 2 % sein.

10

---

Nach Beseitigen des Wachstumsmediums von der apicalen und der basolateralen Seite wurden die Monoschichten mit dem Transport-Puffer (Hank's balanced salt solution pH 7,8; enthält 2,8 g/l Glucose) gespült, und die Zellen wurden 15 min bei 37°C unter 10%iger CO<sub>2</sub>-Atmosphäre equilibriert. Danach wird der HBSS-Puffer

15 wieder entfernt.

Die Testverbindungen wurden in einem Gemisch aus HBSS-Puffer und DMSO gelöst und zum apicalen Puffer gegeben, so dass eine 1%ige (V/V) DMSO-Lösung resultierte. Die Testkonzentration im ersten Versuch betrug 1 mM, im zweiten 100µM. Die Versuche wurden bei 37°C durchgeführt und mit der Zugabe von 1,5 ml

20 Testlösung auf der Donorseite (apical) gestartet. Transport-Puffer ohne Verbindung wurde auf die Empfängerseite (basolateral, 2,5 ml) gegeben. Zu verschiedenen

Zeitpunkten wurden Proben von der basolateralen Seite genommen (1 ml) und durch frische 37°C warme Pufferlösung ersetzt. Apicale Proben wurden zu Beginn und am Ende (120 min) genommen, um anhand dieser Konzentrationen und der

25 kumulativen basolateralen Konzentration die Wiederfindungsrate der Verbindungen zu bestimmen.

Die Verbindungen wurden mittels HPLC analysiert.

Der scheinbare Permeabilitätskoeffizient ( $P_{app}$ ) wird über folgende Gleichung berechnet:

$$P_{app} = \frac{d_c \cdot V}{d_t \cdot A \cdot c_0}$$

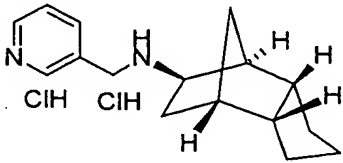
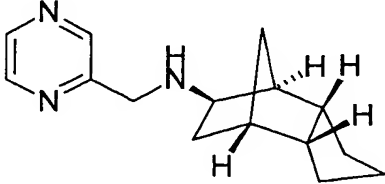
darin bedeuten  $d_c/d_t$  den Fluss durch die Monoschicht ( $\mu\text{g}$  oder Verbindung/ $\text{ml} \times \text{s}$ ),  $V$  das Flüssigkeitsvolumen in der Auffangkammer ( $\text{ml}$ ),  $A$  die Oberflächengröße der Monoschicht ( $\text{cm}^2$ ) und  $c_0$  die Anfangskonzentration ( $\mu\text{g}$  oder Verbindung/ $\text{ml}$ ) in

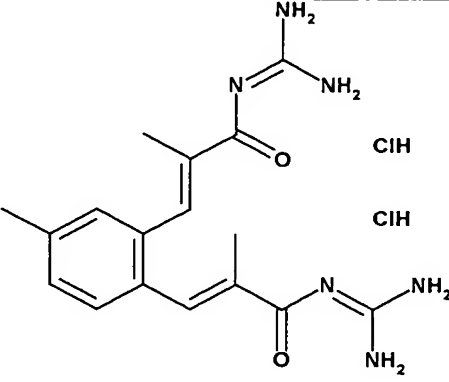
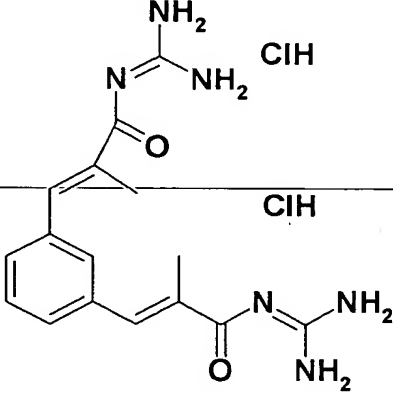
- 5 der Donorkammer. Der Fluss durch die Monoschicht wurde aus der kumulativen basolateralen Konzentration zum entsprechende Zeitpunkt unter Zuhilfenahme der anfänglich linearen Datenkurve (linear bis zu 60 min) errechnet. Die jeweiligen Bestimmungen wurden dreifach gemacht, so dass der berechnete  $P_{app}$ -Wert den Mittelwert dreier Messungen darstellt.  $P_{app}$ -Werte ausgewählter Verbindungen

wurden mit literaturbekannten Absorptions-Werten korreliert und ergaben eine sigmoidale Kalibrierungskurve. Nach Untersuchungen von Artursson (Artursson P., Karlsson J.; Biochem. Biophys. Res. Comm. 1991;175/3: 880 - 885) lässt sich anhand dieser Kurve eine Aussage über den absorbierten Anteil einer Verbindung machen.

15

Ergebnisse:

		absorbierter Anteil [%]
Beispiel 1		100
Beispiel 16		100

S 3226		<5
S 2120		<1

Gegenüber den literaturbekannten NHE3-aktiven Verbindungen vom Acylguanidin-Typ (J.-R. Schwark et al. Eur. J. Physiol (1998) 436:797) zeigen die Verbindungen der Formel I oder I a eine deutlich überlegene Membrangängigkeit.

5

#### Beschreibung der NHE-Aktivitätsmessungen:



Die meisten der molekularbiologischen Techniken folgen Protokollen aus den Werken "Current Protocols in Molecular Biology (eds. Ausubel, F.M., Brent, R., Kingston, R.E., Moore, D.D., Seidman, J.G., Smith, J.A. und Struhl, K.; John Wiley & Sons)" bzw. "Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Sambrock, J., Fritsch, E.F. und Maniatis, T.; Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989))".

10

Im Rahmen unserer Arbeiten wurden stabil transfizierte Zelllinien erzeugt, die jeweils einen der folgenden NHE-Subtypen exprimieren: NHE1 des Menschen (Sardet et al. (1989) Cell 56, 271-280), NHE2 des Kaninchens (Tse et al. (1993) J. Biol. Chem. 268, 11917 - 11924), NHE3 des Menschen (Brant et al. (1995) Am. J. Physiol. 269

15

(Cell Physiol. 38), C198 – C206) bzw. NHE3 der Ratte (Orlowski et al.; J. Biol. Chem. 267, 9331 - 9339 (1992)).

Die von Prof. Pouyssegur erhaltenen cDNA-Klone der jeweiligen NHE-Subtypen wurden nach Anfügen geeigneter Linkersequenzen so in das Expressionsplasmid pMAMneo (erhältlich z. B. über CLONTECH, Heidelberg) einkloniert, dass die Erkennungssequenz für die Restriktionsendonuklease *NheI* des Plasmids etwa 20 - 100 Basenpaare vor dem Startcodon des jeweiligen NHE-Subtyps liegt und die gesamte codierende Sequenz in dem Konstrukt vorhanden ist. Bei dem über RT-PCR aus humaner Nieren mRNA erhaltenem humanen NHE3 wurden die RT-PCR Primer so gewählt, dass die erhaltene cDNA-Bande an ihren Enden zu pMAMneo passende Schnittstellen aufweist.

Mit der sog. "Calciumphosphat-Methode" (beschrieben in Kapitel 9.1 von "Current Protocols in Molecular Biology") wurde die NHE-defiziente Zelllinie LAP1 (Franchi et al.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9388 - 9392 (1986)) mit den Plasmiden, die die jeweiligen codierenden Sequenzen der NHE-Subtypen erhalten, transfiziert. Nach Selektion auf transfizierte Zellen über Wachstum in G418-haltigem Medium (nur Zellen, die durch Transfektion ein neo-Gen erhalten haben, können unter diesen Bedingungen überleben) wurde auf eine funktionelle NHE-Expression selektiert. Dazu wurde die von Sardet beschriebene "Acid Load"-Technik verwendet (Sardet et al.; Cell 56, 271 - 280 (1989)). Zellen, die einen funktionsfähigen NHE-Subtypen exprimieren, können auch bei Abwesenheit von  $\text{CO}_2$  und  $\text{HCO}_3^-$  die bei diesem

Test vorgenommene Ansäuerung kompensieren, untransfizierte LAP1-Zellen dagegen nicht. Nach mehrmaliger Wiederholung der "Acid Load" Selektion wurden die überlebenden Zellen in Mikrotiterplatten so ausgesät, dass statistisch eine Zelle pro Well vorkommen sollte. Unter dem Mikroskop wurde nach etwa 10 Tagen überprüft, wie viele Kolonien pro Well wuchsen. Zellpopulationen aus Einzelkolonien wurden dann mit dem XTT-Proliferation Kit (Boehringer Mannheim) hinsichtlich ihrer Überlebensfähigkeit nach "Acid Load" untersucht. Die besten Zelllinien wurden für die weiteren Tests verwendet und zur Vermeidung eines Verlustes der transfizierten Sequenz unter ständigem Selektionsdruck in G418-haltigem Medium kultiviert.



Zur Bestimmung von  $IC_{50}$ -Werten für die Hemmung der einzelnen NHE-Subtypen durch spezifische Substanzen wurde ein von S. Faber entwickelter Test (Faber et al.; Cell. Physiol. Biochem. 6, 39 - 49 (1996)), der auf der "Acid Load" Technik beruht, leicht abgewandelt.

- 5 In diesem Test wurde die Erholung des intrazellulären pHs ( $pH_i$ ) nach einer Ansäuerung ermittelt, die bei funktionsfähigem NHE auch unter bicarbonatfreien Bedingungen einsetzt. Dazu wurde der  $pH_i$  mit dem pH-sensitiven Fluoreszenzfarbstoff BCECF (Calbiochem, eingesetzt wird die Vorstufe BCECF-AM) bestimmt. Die Zellen wurden zunächst mit BCECF beladen. Die BCECF-Fluoreszenz
- 10 wurde in einem "Ratio Fluorescence Spectrometer" (Photon Technology International, South Brunswick, N.J., USA) bei Anregungswellenlängen von 505 und

---

- 440 nm und einer Emissionswellenlänge von 535 nm bestimmt und mittels Kalibrierungskurven in den  $pH_i$  umgerechnet. Abweichend von dem beschriebenen Protokoll wurden die Zellen bereits bei der BCECF-Beladung in  $NH_4Cl$ -Puffer (pH
- 15 7,4) inkubiert ( $NH_4Cl$ -Puffer: 115 mM NaCl, 20 mM  $NH_4Cl$ , 5 mM KCl, 1 mM  $CaCl_2$ , 1 mM  $MgSO_4$ , 20 mM Hepes, 5 mM Glucose, 1 mg/ml BSA; mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,4 eingestellt). Die intrazelluläre Ansäuerung wurde durch Zugabe von 975  $\mu$ l eines  $NH_4Cl$ -freien Puffers zu 25  $\mu$ l Aliquots der in  $NH_4Cl$ -Puffer inkubierten Zellen induziert. Die nachfolgende Geschwindigkeit der pH-Erholung wurde bei
- 20 NHE1 2 Minuten, bei NHE2 5 Minuten und bei NHE3 3 Minuten registriert. Für die Berechnung der inhibitorischen Potenz der getesteten Substanzen wurden die Zellen
- zunächst in Puffern untersucht, bei denen eine vollständige bzw. überhaupt keine pH-Erholung stattfand. Zur vollständigen pH-Erholung (100%) wurden die Zellen in  $Na^+$ -haltigem Puffer inkubiert (133,8 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,25 mM  $CaCl_2$ , 1,25
- 25 mM  $MgCl_2$ , 0,97 mM  $Na_2HPO_4$ , 0,23 mM  $NaH_2PO_4$  5 mM Hepes, 5 mM Glucose, mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,0 eingestellt). Für die Bestimmung des 0%-Wertes wurden die Zellen in einem  $Na^+$ -freien Puffer inkubiert (133,8 mM Cholinchlorid, 4,7 mM KCl, 1,25 mM  $CaCl_2$ , 1,25 mM  $MgCl_2$ , 0,97 mM  $K_2HPO_4$ , 0,23 mM  $KH_2PO_4$ , 5 mM Hepes, 5 mM Glucose, mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,0 eingestellt). Die zu
- 30 testenden Substanzen wurden in dem  $Na^+$ -haltigem Puffer angesetzt. Die Erholung

des intrazellulären pHs bei jeder getesteten Konzentration einer Substanz wurde in Prozent der maximalen Erholung ausgedrückt. Aus den Prozentwerten der pH-Erholung wurde mittels des Programms SigmaPlot der IC<sub>50</sub>-Wert der jeweiligen Substanz für die einzelnen NHE-Subtypen berechnet.

5

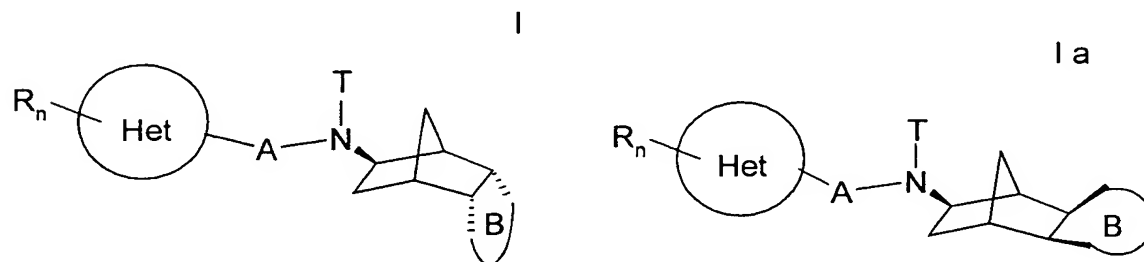
## NHE-Aktivität

Beispiel	Ratten-NHE3 IC <sub>50</sub> [µM]
1	0,34
3	2,3
4	2,2

## Patentansprüche:

1. Substituierte Heterocyclo-Norbornylamino-Derivate mit exo-konfiguriertem Stickstoff und endo-anelliertem Fünf- oder Sechsring der Formel I oder mit exo-konfiguriertem Stickstoff und exo-anelliertem Fünf- oder Sechsring der Formel I a,

5



worin bedeuten:

A (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkylen;

10 T (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkyl oder H;

B einen gesättigten oder ungesättigten Kohlenstoff-Fünf- oder Sechsring, der unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkyl;

15 Het einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu vier gleiche oder verschiedene Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, S, N und Se enthält;

R OH, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, Phenyl, CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkoxy, Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- alkylamino, Amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- alkyl,

20 wobei die Alkylreste unsubstituiert sind oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert sind;

R<sub>1</sub> H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert ist;

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

25 wobei, wenn n = 2, 3 oder 4 ist, die Substituenten R unabhängig voneinander sind;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder Trifluoracetate.

2. Verbindungen mit exo-konfiguriertem Stickstoff und endo-anelliertem Kohlenstoff-Fünf- oder Sechsring der Formel I oder mit exo-konfiguriertem Stickstoff und exo-anelliertem Kohlenstoff Fünf- oder Sechsring der Formel I a nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten:

A (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- Alkylen;

T H oder Methyl;

B einen gesättigten oder ungesättigten Kohlenstoff-Fünf- oder Sechsring;

10 Het einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei gleiche oder verschiedene Heteroatome ausgewählt aus der

Gruppe bestehend aus O, S und N enthält;

R F, Cl, Br, Iod, Amino, Hydroxymethyl, OH, Phenyl, CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkoxy,

15 wobei die Alkylreste unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert sind;

R<sub>1</sub> H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, wobei der Alkylrest unsubstituiert oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert ist;

n 0, 1, 2 oder 3,

20 wobei, wenn n = 2 oder 3 ist, die entsprechenden Substituenten R unabhängig voneinander sind;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder Trifluoracetate.

3. Verbindungen mit exo-konfiguriertem Stickstoff und endo-anelliertem Kohlenstoff-Fünf- oder Sechsring der Formel I oder mit exo-konfiguriertem Stickstoff und exo-anelliertem Kohlenstoff-Fünf- oder Sechsring der Formel I a nach Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten:

A (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- Alkylen;

T Wasserstoff;

30 B einen gesättigten oder ungesättigten Kohlenstoff-Fünf- oder Sechsring;

Het einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, S und N enthält ;

R F, Cl, Br, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkyl,

5 wobei die Alkylreste unsubstituiert sind oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiert;

n 0, 1 oder 2, wobei, wenn n = 2, die entsprechenden Substituenten R unabhängig voneinander sind;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder Trifluoracetate.

10

#### 4. Verbindungen mit exo-konfiguriertem Stickstoff und endo-anelliertem Kohlenstoff-

Fünfring der Formel I oder mit exo-konfiguriertem Stickstoff und exo-anelliertem Kohlenstoff-Fünfring der Formel I a nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie sind:

- 15 exo/exo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-ylmethyl-amin,  
 exo/endo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-ylmethyl-amin,  
 exo/endo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-pyrazin-2-ylmethyl-amin,  
 exo/endo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-thiophen-2-ylmethyl-amin, exo/endo-  
 (Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-thiophen-3-ylmethyl-amin, exo/endo-  
 20 (3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-3H-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-yl-methyl-amin,  
 exo/endo-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-yl-methyl-  
 amin,  
 exo/endo-Furan-3-ylmethyl-(octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-amin,  
 exo/endo-Furan-2-ylmethyl-(octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-amin, exo/endo-  
 25 (Decahydro-1,4-methano-naphthalen-2-yl)-pyridin-3-ylmethyl-amin, exo/endo-  
 (Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-(1H-pyrrol-2-ylmethyl)-amin, exo/endo-  
 (Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-pyrimidin-5-ylmethyl-amin  
 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder Trifluoracetate.

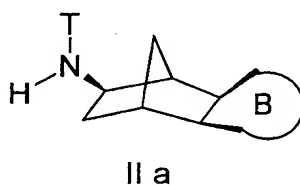
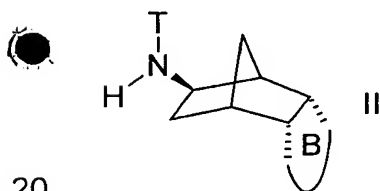
5. Verbindungen mit exo-konfiguriertem Stickstoff und endo-anelliertem Kohlenstoff-Fünfring der Formel I oder mit exo-konfiguriertem Stickstoff und exo-anelliertem Kohlenstoff-Fünfring der Formel I a nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie sind:

- 5 exo/exo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-ylmethyl-amin,  
 exo/endo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-ylmethyl-amin, exo/endo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-pyrazin-2-ylmethyl-amin,  
 exo/endo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-thiophen-2-ylmethyl-amin, exo/endo-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-3H-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-yl-methyl-amin,  
 10 exo/endo-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-4,7-methano-inden-5-yl)-pyridin-3-yl-methyl-amin,  
 exo/endo-(Decahydro-1,4-methano-naphthalen-2-yl)-pyridin-3-ylmethyl-amin,  
 exo/endo-(Octahydro-4,7-methano-inden-5-yl)-pyrimidin-5-ylmethyl-amin  
 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder Trifluoracetate.

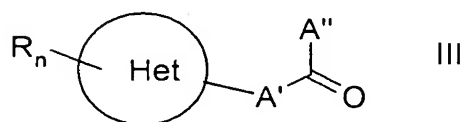
15

6. Ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I oder I a nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

- a) eine Verbindung der Formel II oder II a



mit einer Verbindung der Formel III



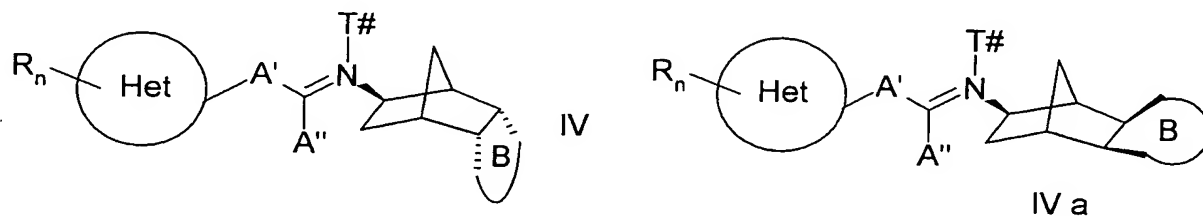
in Gegenwart geeigneter Reduktionsmittel und möglicherweise auch Lewis-Säuren direkt zu Verbindungen der Formel I oder I a umsetzt,

worin T, B, Het und  $R_n$  die oben angegebene Bedeutung besitzen, während

- 5 unabhängig voneinander A' einer Bindung oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)- Alkyl und A'' H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)- Alkyl entspricht und A' und A'' zusammen mit dem Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe so viele Kohlenstoffatome repräsentieren wie das oben beschriebene A;

oder

- 10 b) das aus Verbindungen der Formeln II oder II a und III gebildete Intermediat der Formel IV oder IV a,



worin T# einem freien Elektronenpaar oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl entspricht und bei letzterer Bedeutung ein Onium-Stickstoff gebildet wird, dem ein Gegenion, wie Chlorid oder

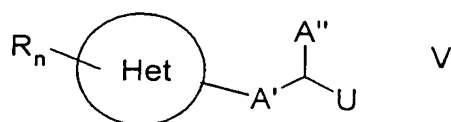
- 15 Tosylat, zugeordnet ist,

isoliert und dann mit geeigneten Reduktionsmitteln in die Verbindungen der Formel I oder I a überführt,

oder

- c) eine Verbindung der Formel II oder II a mit einem Alkylierungsmittel der Formel V,

20



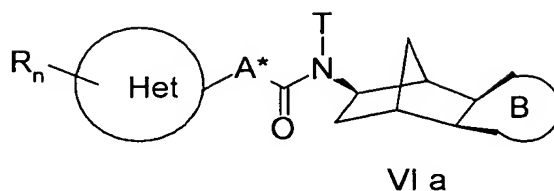
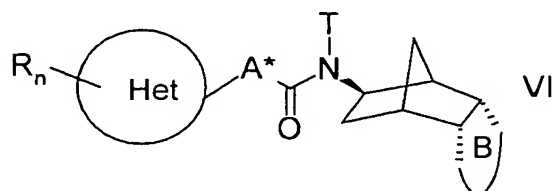
in der U für eine nukleophil substituierbare Gruppe steht - wie z. B. Halogen, Alkyl- oder Arylsulfonate - und die anderen Reste wie oben beschrieben definiert sind, aber

hier dem Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe das Kohlenstoffatom, an das U gebunden ist, entspricht,

umsetzt

oder

- 5 d) Carbonsäureamide der Formel VI oder VI a



worin A\* einer Bindung oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl entspricht und die anderen Reste, wie oben beschrieben, definiert sind,

- 10 zu den entsprechenden Aminen reduziert;

oder

e) Verbindungen der Formel I oder I a, in denen T Wasserstoff entspricht, mit Alkylierungsmitteln der Formel VII,

15

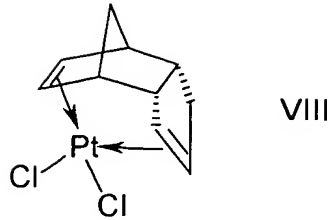


worin T\* (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- Alkyl bedeutet und U oben beschriebene Bedeutung besitzt, alkyliert, so dass aus dieser Umsetzung tertiäre Amine hervorgehen;

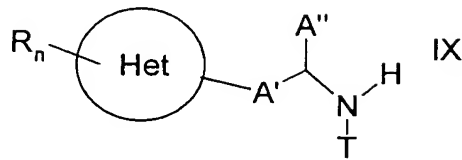
oder

- 20 f) einen Dicyclopentadienylplatin-Komplex der Formel VIII





mit Aminen vom Typ der Formel IX,



worin T,  $R_n$  und Het die oben angegebene Bedeutung besitzen, während unabhängig voneinander  $A'$  einer Bindung oder  $(C_1-C_3)$ -Alkyl und  $A''$  H oder  $(C_1-C_3)$ -Alkyl entspricht und  $A'$  und  $A''$  zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches das Stickstoffatom gebunden ist, so viele Kohlenstoffatome repräsentieren wie das oben beschriebene A,

umsetzt und anschließend das gebildete Zwischenprodukt zu Verbindungen der Formel I reduziert

und die man gegebenenfalls in das pharmazeutisch verträgliche Salz oder Trifluoracetat überführt.

7. Verwendung einer Verbindung I oder I a nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Atemantriebs.

8. Verwendung einer Verbindung I oder I a nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Atemstörungen, insbesondere Schlaf-bedingten Atemstörungen wie Schlafapnoen.

9. Verwendung einer Verbindung I oder I a nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe des Schnarchens.

5 10. Verwendung einer Verbindung I oder I a nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder zur Prophylaxe von akuten und chronischen Nierenerkrankungen, besonders des akuten Nierenversagens und des chronischen Nierenversagens.

10 11. Verwendung einer Verbindung I oder I a nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen der Darmfunktion.

---

12. Verwendung einer Verbindung I oder I a nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen der Gallenfunktion.

15 13. Verwendung einer Verbindung I oder I a nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls.

20 14. Verwendung einer Verbindung I oder I a nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen.

15. Verwendung einer Verbindung I oder I a nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schockzuständen.

25

16. Verwendung einer Verbindung I oder I a nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zu Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen.

17. Verwendung einer Verbindung I oder I a nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.

5 18. Verwendung einer Verbindung I oder I a nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt.

10 19. Verwendung einer Verbindung I oder I a nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Fettstoffwechsels.

---

20. Verwendung einer Verbindung I oder I a nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe des Befalls durch Ektoparasiten.

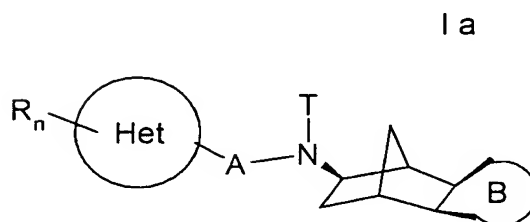
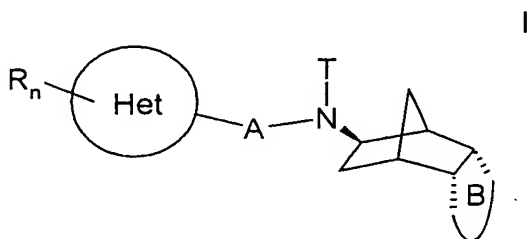
15

21. Heilmittel, enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung I oder I a nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5.

## Zusammenfassung

- 5 Substituierte Heterocyclo-Norbornylamino-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament oder Diagnostikum sowie sie enthaltendes Medikament

Substituierte Heterocyclo-Norbornylamino-Derivate mit exo-konfiguriertem Stickstoff und endo-anelliertem Fünfring der Formel I oder mit exo-konfiguriertem Stickstoff und exo-anelliertem Fünfring der Formel I a,



- 15 worin  $R_n$ , Het, A, B und T die in den Ansprüchen gegebenen Bedeutungen haben, sind hervorragend geeignet als Antihypertensiva, zur Verringerung oder Verhinderung ischämisch induzierter Schäden, als Arzneimittel für operative Eingriffe zur Behandlung von Ischämien des Nervensystems, des Schlaganfalls und des Hirnödems, des Schocks, des gestörten Atemantriebs, zur Behandlung des Schnarchens, als Abführmittel, als Mittel gegen Ektoparasiten, zur Vorbeugung gegen Gallenstein-Bildung, als Antiatherosklerotika, Mittel gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen, endotheliale Dysfunktion, Organhypertrophien und -hyperplasien.
- 20

- Sie sind Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters. Sie beeinflussen die Serumlipoproteine und können daher zur Prophylaxe und zur Regression von atherosklerotischen Veränderungen herangezogen werden.
- 25